

Aus der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik der
Freien Universität Berlin
im Städtischen Krankenhaus Westend

Direktor : Professor Dr. med. Max S c h w a b

Biologische Bestimmungen von Thyreotropin (TSH)
und Long-Acting-Thyroid-Stimulator (LATS)
bei Patienten mit Toxischem Adenom ⁺)

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Spohr , Hans-Ludwig
Gera / Thüringen

1967

⁺) Die Untersuchung wurde mit Unterstützung der
Deutschen Forschungsgemeinschaft durchgeführt

Druck:
ERNST-REUTER-GESELLSCHAFT
der Förderer und Freunde der Freien Universität Berlin e. V.
DISSERTATIONS-DRUCKSTELLE
1 Berlin 33, Garystr. 45

Aus der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik der
Freien Universität Berlin
im Städtischen Krankenhaus Westend

Direktor : Professor Dr. med. Max S c h w a b

Biologische Bestimmungen von Thyreotropin (TSH)
und Long-Acting-Thyroid-Stimulator (LATS)
bei Patienten mit Toxischem Adenom ⁺)



Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Spohr , Hans-Ludwig
Gera / Thüringen

⁺) Die Untersuchung wurde mit Unterstützung der
Deutschen Forschungsgemeinschaft durchgeführt

Dekan: Professor Dr.med. Hans Wolfgang Spier
Referent: Priv.Do. Dr.med. Peter Freyschmidt
Korreferent: Professor Dr.med. Max Schwab



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 27. 11. 1967

G l i e d e r u n g

Einleitung

Definition des Toxischen Schilddrüsenadenoms

Fragestellung

1. TSH-Bestimmung
2. LATS-Bestimmung
3. PBJ-Messung

Labormethodik

1. TSH-Bestimmungsmethode (nach Mc Kenzie)
 - Durchführung der Messungen
 - Meßtechnik
2. LATS-Bestimmungsmethode
3. PBJ-Bestimmungsmethode

Kritik zur TSH- und LATS-Bestimmungsmethode

Patientengut

Auswertung der Ergebnisse

1. TSH-Werte
2. LATS-Werte
3. PBJ-Werte

Diskussion der Ergebnisse

Zusammenfassung

Einleitung

Als erster hat PLUMMER (1) im Jahre 1913 die nach ihm bezeichnete Krankheit (Plummer's disease) als einen reinen Hyperthyreoidismus ohne Exophthalmus, aber häufig begleitet von Herzkomplikationen (Extrasystolen, Tachykardie, Vorhofflimmern und Dekompensation beschrieben). (2, GOLD 1964) Er differenzierte damals zwei ihrem Wesen nach unterschiedliche Krankheitsformen: den hyperplastic-toxic-goiter und den nonhyperplastic-toxic-goiter. Er erkannte in der ersten Form eine Regulationskrankheit im Sinne der Basedowschen Erkrankung und legte dem zweiten Krankheitsbild eine lokalisierte Organstörung zugrunde.

Genauer als mit Hilfe klinischer Differentialdiagnose wurde das Krankheitsbild des Toxischen Adenoms durch die Einführung des radioaktiven Jods in die Schilddrüsendiagnostik abgegrenzt. Das radioaktive ^{131}Jod , angeboten in einer Tracerdosis von Natrium- ^{131}Jod , wird in der Schilddrüse gespeichert und über einem Scintillation-Counter gemessen; die örtliche Verteilung des in der Drüse gespeicherten ^{131}Jod wird in einem Szintigramm sichtbar gemacht. (3, UTHGENANT 1965; 2, GOLD 1964; 4, HORST 1959)

Zur Klärung der Pathophysiologie des Toxischen Adenoms haben die Verwendung des erweiterten Radiojodtests als Zweiphasentest nach HORST (4, 1959) und die Radiojodstudien im Stimulations- und Hemmtest durch Thyreotropin- bzw. Schilddrüsenhormonbelastung wesentlich beigetragen.

Definition des Toxischen Schilddrüsenadenoms

Man faßt heute das Toxische Adenom als einen gutartigen Schilddrüsentumor mit autonomer Hormonbildung auf. Er unterliegt im Gegensatz zum restlichen Schilddrüsenengewebe nicht der hypophysären Regulation. Die lokale Autonomie bremst in zunehmendem Maße die Produktion des thyreotropen Hormons und führt zu einer sich steigenden Inaktivität der perinodulären Schilddrüsenanteile. (5, FELLINGER 1964; 3, UTHGENANNT 1965) Klinisch resultiert solange eine euthyreote Stoffwechsellage, bis die Hormonproduktion des Knotens die Grenze des physiologischen Bedarfs übersteigt; dann treten Zeichen der Überfunktion auf. (2, GOLD; 3, UTHGENANNT; 5, FELLINGER) Daraus ergibt sich eine Einteilung des Toxischen Adenoms in eine kompensierte und eine dekompenzierte Form.

Das kompensierte Toxische Adenom stellt sich im Szintigramm eindeutig als hyperaktiver Knoten dar, ohne daß klinische Anzeichen einer Hyperthyreose vorhanden sind. Die Ursache liegt wahrscheinlich darin begründet, daß auf dem Umwege über den Rückkopplungsmechanismus das übrige Schilddrüsenengewebe soweit unterdrückt wird, daß die Gesamthormonproduktion von Toxischem Adenom und unterfunktionierendem Normalgewebe annähernd im Normalbereich liegt. (Abb. 1)

Führt man bei kompensierten Toxischen Adenomen Schilddrüsenhormon in oralen Dosen zu (Thybon), so kommt es zur völligen Suppression des der TSH-Regulation unterworfenen gesunden Schilddrüsenengewebes. Das Toxische Adenom selbst bleibt unbeeinflusst. (Suppressionstest, Abb. 2)

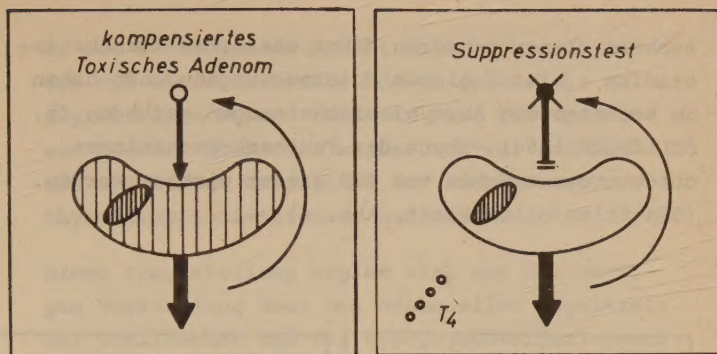
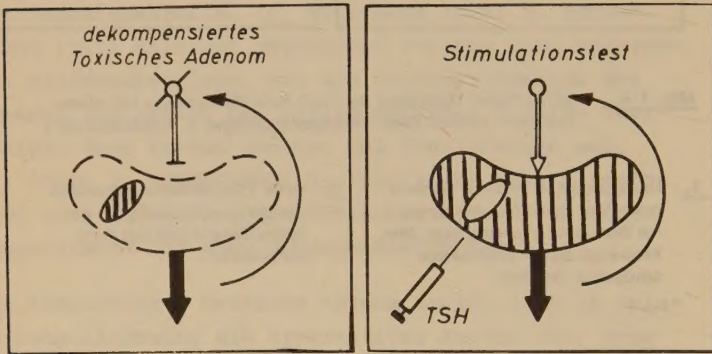


Abb. 1-4 Schematische Darstellung des Feed-Back-Mechanismus bei einem Toxischen Adenom (nach Fellingner: Hypophyse u. Schilddrüse (2))

1. Das hyperaktive Toxische Adenom produziert einen Teil des normalen Hormonbedarfs, die übrige, dem Feed-Back-Mech. unterworfenene Schilddrüse den Rest.
2. Orale Thyroxinzufuhr unterdrückt die Hormonspeicherung im normalen Gewebe über den Feed-Back-Mech.

Bei ausgeprägter klinischer Symptomatik kann es im Szintigramm zu einer immer geringer werdenden ¹³¹Jod-Speicherung des Normalgewebes kommen. Die Hormonproduktion des Knotens hat die Grenzen des physiologischen Bedarfs überstiegen, die Ruheproduktion der Schilddrüse kann nicht mehr voll kompensiert werden; es entsteht das klinische Bild eines dekompensierten Toxischen Adenoms. (Abb. 3)

Auch in diesem schweren dekompensierten Krankheitsstadium - histologische Untersuchungsbefunde haben am Normalgewebe Atrophieerscheinungen gefunden (5, FELLINGER 1964) - kann der Feedback-Mechanismus durch exogene Gaben von TSH erneut wirksam werden. (TSH-Stimulationsstest, Abb. 4)



3. Das Toxische Adenom produziert eine path. hohe Menge Hormon, das Normalgewebe ist über den Feed-Back-Mech. stillgelegt.

4. Parenterale TSH-Zufuhr reaktiviert das Normalgewebe.

1. In der vorliegenden Arbeit soll bei 20 Patienten mit einem Toxischen Adenom der Gehalt an thyreotropem Hormon (TSH) im Blut bestimmt und zum anderen überprüft werden, ob vor und nach der operativen Entfernung des Adenoms meßbare Thyreotropin-Differenzen auftreten.

Diese Fragestellung ergibt sich aus der heutigen Vorstellung über den hormonellen Regelkreis der Schilddrüse und des Hypophysenvorderlappens.

In diesem Regelkreis sieht man eine Regulierung der TSH-Ausschüttung durch den Thyroxinspiegel des Blutes in dem Sinne, daß bei einem Überschuß von Schilddrüsenhormon im zirkulierenden Blut die TSH-Ausschüttung gehemmt wird, bis ein Gleichgewicht beider Hormone erreicht ist. (2, GOLD 1964)

Diese antagonistische Steuerung des sogenannten Feed-Back-Mechanismus zwischen Thyroxin und Thyreotropin ist beim Toxischen Adenom gestört.

Obwohl das sogenannte kompensierte Toxische Adenom als autonom sezernierender Tumor sich der TSH-Regulation entzieht, ist der Rückkopplungsmechanismus des restlichen Schilddrüsenorgans mit dem Hypophysenvorderlappen nicht behindert. (5, FEL-LINGER 1964) Durch die Autonomie des Knotens im Suppressionstest wird nur das perinoduläre Schilddrüsenorgans inaktiviert.

Beim dekompenzierten Toxischen Adenom bleibt die restliche Schilddrüse infolge der mangelnden TSH-Ausschüttung inaktiv. Das inaktivierte Schilddrü-

sengewebe, das im Stimulationstest durch exogenes Thyreotropin angeregt werden kann, nimmt nach einer operativen Entfernung des Knotens durch endogenes TSH wieder an der Hormonbildung teil.

Die endogene TSH-Inkretion vor und nach der operativen Entfernung wurde in der vorliegenden Arbeit mit Hilfe der biologischen Thyreotropin-Bestimmung (Mäuseversuch nach MC KENZIE) darzustellen versucht.

Bisher ist es noch nicht möglich, thyreotropes Hormon direkt im menschlichen Serum durch chemische Analyse quantitativ zu bestimmen oder das Hormon rein darzustellen. Alle Angaben über das Thyreotropin sind auf den biologischen Nachweis im Tierversuch angewiesen.

1932 publizierten JUNKMANN und SCHOELLER die erste quantitative Nachweismethode für das TSH (6). Die heute im Laboratorium praktisch durchführbaren Nachweismethoden beruhen im Prinzip auf der Beeinflussung einer radiojodangereicherten Schilddrüse durch das thyreotrope Hormon.

Der Nachweis kann in vitro an radiojodaktiven Schilddrüsenschnitten vom Rind (7, BAKKE 1956) oder Meerschweinchen (8, BOTTARI 1962) geführt werden, indem die Schilddrüsenschnitte mit TSH inkubiert werden und das aus den Schnitten freigesetzte ¹³¹Jod in Abhängigkeit zur zugefügten Thyreotropindosis gemessen wird.

Bei der häufiger benutzen in-vivo Methode wird Tieren ¹³¹Jod gespritzt und die Änderung der

Radioaktivität der Schilddrüse oder des Blutes nach Injektion verschieden hoher Dosen TSH bestimmt. Für diesen biologischen Nachweis haben sich neben Meerschweinchen (9, ADAMS 1956), Ratten (10, LEVEY 1956) und Küken (11, BATES 1957; 12, GILILAND 1956) besonders Mäuse (13, MC KENZIE 1958) bewährt.

Diese in-vivo Methode ist besonders geeignet für fortlaufende Radioaktivitätsmessungen im Blut der Versuchstiere, wie sie notwendig bei der Bestimmung der LATS-Aktivität werden.

2. Zusätzlich zu den TSH-Bestimmungen wurde das Serum von Patienten mit einem Toxischen Adenom auf LATS (Long-Acting-Thyroid-Stimulator) hin untersucht.

Diese mit dem Thyreotropin nicht identische Substanz (14, ADAMS 1960; 15, DORRINGTON 1965; 16, MC KENZIE 1963) wurde zuerst 1956 von ADAMS und PURVES im Serum von Patienten mit Hyperthyreose und Exophthalmus gefunden.

Der LATS-Faktor unterscheidet sich bezüglich der schilddrüsenstimulierenden Wirkung bei Versuchstieren von dem Thyreotropin dadurch, daß sein Wirkungsmaximum nicht wie bei letzterem nach 2 Stunden, sondern erst nach etwa 3 Stunden eintritt. Einen verspäteten Wirkungsanstieg und häufig hohe LATS-Aktivitäten zeigen besonders Seren von Patienten mit endokrinen Exophthalmopathien und prätibialem Myxoedem.

Die pathogenetische Bedeutung des LATS-Faktors ist noch nicht geklärt. Es darf als gesichert gelten, daß LATS nicht in der Hypophyse gebildet wird (17, MC KENZIE 1962) und nicht die Wirkungseigenschaft eines Thyreotropin-Releasing-Faktors besitzt. (18, MUNRO 1959) Neuere Untersuchungen ordnen die Substanz den Gamma-2-Globulinen zu. (19, KRISS 1965) Möglicherweise handelt es sich um einen Antikörper, der außerdem hormonelle Wirkung besitzt. (20, NOGUCHI 1962) Eine Korrelation zwischen Schilddrüsenfunktion und der LATS-Aktivität konnte nicht festgestellt werden. (21, SCHLEUSENER 1966)

Die Frage nach einem Einfluß des LATS auf das Toxische Adenom ergibt sich bei der weitgehend ungeklärten Pathogenese aus der engen Beziehung dieser Krankheit, als lokalisierte Schilddrüsenüberfunktion, mit der Hyperthyreose.

3. Neben der Bestimmung von TSH- und LATS-Werten wurde bei den 20 Patienten mit Toxischem Adenom als Maß für die peripher ausgeschütteten Schilddrüsenhormone das proteingebundene Jod (PBJ) im Serum gemessen und bei den chirurgisch behandelten Fällen die prä- und postoperativen Ergebnisse verglichen.

Labormethodik

1. TSH-Bestimmungsmethode

In der vorliegenden Untersuchung wurde Patientenserum, der Methode von MC KENZIE (13, 1958), modifiziert nach ADAMS und PURVES (9, 1956) folgend Mäusegruppen injiziert.

Hierbei wird von der Vorstellung ausgegangen, daß nach Einbau von radioaktivem ^{131}Jod in die Schilddrüse der Mäuse und nach Blockierung der Hypophysenfunktion der Versuchstiere durch exogen zugeführtes Thyroxin, die Tiere auf Injektion von Patientenserum hin mit einer Erhöhung des markierten Thyroxinspiegels im Serum antworten, entsprechend der TSH-Aktivität des gespritzten Patientenserums.

Durchführung der Messungen: Bei der angewendeten Bestimmungsmethode wurden weibliche Mäuse eines Inzuchtstammes (MNRI-Schering) mit einem Gewicht von durchschnittlich 20 Gramm benutzt.

Die Tiere, die vor den Versuchen 14 Tage lang unter den gleichen Licht-, Temperatur- und Ernährungsbedingungen standen, wurden zu Versuchsgruppen von je 8 - 10 Mäusen zusammengefaßt und in geräumigen Kunststoffkäfigen gehalten.

Als Futter wurde eine jodarme Diät (Altromin^R-Mischfutter) und Leitungswasser ad libitum verwendet. Eine vor jeder Versuchsserie frisch angesetzte Natrium- ^{131}J -Lösung wurde den Tieren 4 Tage vor Versuchsbeginn intraperitoneal injiziert; die nach den Angaben von MC KENZIE optimale Dosis pro Gruppentier betrug 8,0 nCurie, verdünnt in 0,2ml physiologischer Kochsalzlösung.

L-Thyroxin-Natrium (LT 4, Firma Schuchardt, München) wurde wenige Stunden nach der ^{131}Jod -Gabe den Tieren in Höhe von 20 Gamma pro Tier in 0,2ml Kochsalzlösung subkutan in die Nackenregion injiziert. Dadurch konnte die endogene Thyreotropininkretion der Mäuse gehemmt werden. Die Schilddrüse speichert zwar das

angebotene ^{131}Jod , ihre Hormonphase wird aber stark gebremst. Diese HVL-Blockung wurde in gleicher Höhe (20 Gamma/Tier) nach 24, 48 und 72 Stunden wiederholt.

Die Hemmwirkung der endogenen TSH-Stimulation während der Thyroxingabe kann an der konstant erniedrigten PB^{131}J -Konzentration im Blut der Mäuse gemessen werden. (22, HORSTER 1965) 96 Stunden nach der ^{131}Jod -Gabe wird den Tieren 0,5ml Serum eines zu untersuchenden Patienten in eine der beiden Schwanzvenen appliziert.

Mit Hilfe langausgezogener Enzympipetten wird den Mäusen aus dem retrobulbären Plexus ophthalmicus 0,1ml Blut entnommen. Die Blutabnahme erfolgt 1 Stunde vor der Seruminjektion und wird 2, 8 und 24 Stunden danach wiederholt. Der Wert vor Gabe des Patientenserums dient als Ausgangswert (Leerwert) für die Beurteilung der TSH-Aktivität der folgenden Blutabnahmen nach Injektion von Patientenserum.

Die abgenommenen Blutproben werden auf Filterpapierscheiben aufgetropft und in Plastikhüllen versiegelt und zur Messung ihres radioaktiven Jodgehaltes in den Ganzkörper-Aktivitätszähler (Whole Body Counter) gebracht. Die Anzahl der Impulse des ^{131}Jod im Leerwert wird als Ausgangsgröße (gleich 100%) benutzt; die Impulszahlen der drei folgenden Messungen zeigen in prozentualer Erhöhung zu diesem Wert das vermehrt ausgeschüttete, markierte Thyroxin im abgenommenen Mäuseblut an. Damit geben sie einen Anhalt für die im Patientenserum vorhandene TSH-Aktivität.

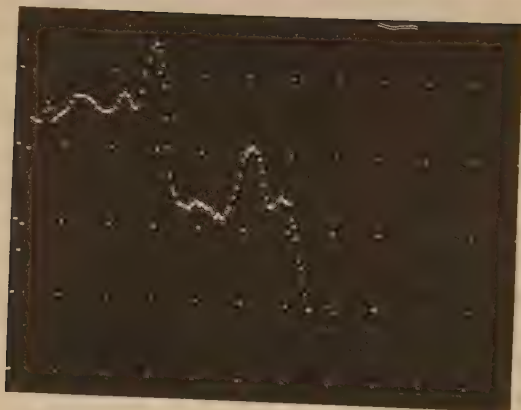
Meßtechnik: Die Messungen der Radioaktivität wurden im Whole Body Counter des Strahleninstitutes der Freien Universität Berlin durchgeführt. Die Radioaktivität des abgenommenen Tierblutes wurde dabei als proteingebundenes ^{131}Jod gewertet, da 96 Stunden nach der Injektion einer Dosis ^{131}Jod von 8,0 nCurie anorganisches Radiojod nicht mehr im Mäuseblut nachzuweisen war. (22, HORSTER 1965)

Die Abbildung 5 zeigt die photographische Darstellung eines Gamma-Spektrums von ^{131}Jod , aufgenommen mit der zur Messung des radioaktiven Jodgehaltes des Mäuseblutes verwendeten Meßapparatur. Die jeweiligen diskreten Gamma-Energien werden auf der Abbildung durch bestimmte Maxima (peaks) sichtbar. In der Darstellung ist die Abzisse die Energieachse; die Ordinate die Achse der Impulsraten, die der Intensität proportional sind.

Das Hauptmaximum ist, dem 0,36 MeV (Millionenelektronen Volt)-Übergang zuzuordnen. Man erkennt ausserdem einen schwächeren Peak, der 0,64 MeV entspricht. In der Aufnahme enthalten sind Kalibrierpunkt-reihen, die parallel zur Abzisse jeweils die gespeicherte Impulszahl in logarithmischer Teilung darstellen, beginnend mit 1 und weitergehend mit 10, 100 und 1000. Parallel zur Ordinate sind in Abständen von je 32 Kanälen Punkte gesetzt.

Als Maß für die ^{131}Jod -Aktivität wurde die Fläche (in Impulsen pro Minute) unter dem 0,36 MeV-peak verwendet. Sie stellt den Integrationsbereich dar, der dem intensitätsstärksten Übergang von 0,36 MeV umfaßt.

Ordinate



Abzisse

Abb. 5 Gamma-Spektrum von ^{131}Jod
(Näheres s. Text)

In der folgenden Tabelle sind die jeweiligen Gamma-Übergänge mit den dazugehörigen Häufigkeiten zusammengestellt.

Tabelle 1

¹³¹Jod

Halbwertszeit 8,04d

Zerfallstyp und einzelne Energieformen (MeV)	<u>Gamma:</u>	
	0,08	- 2,2%
	0,28	- 6,3%
	0,36	- 79,0%
		
	0,64	- 9,3%
	0,72	- 2,8%
		100 %

Die Meßgenauigkeit des Whole Body Counter geht aus folgender Berechnung hervor. Definitionsgemäß entspricht ein Curie (Ci) = $3,7 \times 10^{10}$ Zerfällen eines radioaktiven Nukleids pro Sekunde. Ein nCi entspricht 10^{-9} Ci. Folglich sind 37 Zerfälle $\times \text{sec}^{-1}$ gleich einem nCi. Werden die Anzahl der Zerfälle auf Minuten bezogen, so ergibt sich für ein nCi : $37 \times 60 \times \text{min}^{-1}$.

Nicht jeder Zerfall des ¹³¹Jod ist mit der Aussendung eines Gammaquants verbunden, dies trifft nur in 79 von 100 Fällen zu. Das bedeutet, daß die Maximalzahl der Gammaquanten pro Minute $37 \times 60 \times 0,79$ beträgt.

Der Faktor 0,79 entspricht der Umwandlungshäufigkeit, also dem Prozentsatz, bei dem auch ein Gammaquant von 0,36 MeV freigesetzt und somit meßbar wird. Es ist eine Nukleideigenschaft des ¹³¹Jod.

Gemessen wurde mit zwei Natriumjodid-Kristallen von 5 Zoll Durchmesser und 4 Zoll Stärke. Der Background betrug durchschnittlich 120 Impulse pro Minute (Ipm). Jede Blutentnahme wurde 1 Minute lang gemessen. Ein nCi ^{131}Jod ergab im Body-counter eine Impulsrate von 1120 Ipm. Bei der maximal erreichbaren Impulszahl von 1776 Ipm für ein nCi entspricht dies einer Genauigkeit von etwa 63%.

Für 0,1ml Mäuseblut betrug die Höhe der Impulse durchschnittlich 2300 Ipm ungeblockt und 250 Ipm geblockt.

2. LATS-Bestimmungsmethode

Zur Messung des LATS-Faktors im Serum der Patienten mit einem Toxischen Adenom wurde die gleiche Versuchsanordnung benutzt, wie sie für die Thyreotropin-Bestimmung beschrieben worden ist.

3. PBJ-Bestimmungsmethode

Das Proteingebundene Jod wurde im Hormonlabor der Schilddrüsenberatungsstelle der Freien Universität Berlin nach der Methode von E. KLEIN (29) (Bestimmung von Jod im Blut) gemessen.

Dabei wird das Jod durch die katalytische Beschleunigung der Reaktion $2 \text{Ce}^{\text{IV}} + \text{As}^{\text{III}} \longrightarrow 2 \text{Ce}^{\text{III}} + \text{As}^{\text{V}}$ bestimmt.

Hierzu werden 2ml Serum enteiweißt und verascht. Das so aus den Thyroxinmolekülen herausgelöste J wird dabei in nicht flüchtiges Jodat überführt.

Im folgenden Destillationsprozeß wird das Jodat zu flüchtigem Jodid bzw. HJ reduziert und seine katalytische Wirkung auf die Farbreaktion $Ce^{IV} = \text{gelb} \rightarrow Ce^{III} = \text{farblos}$ kolometrisch gemessen.

Kritik zur TSH-Bestimmungsmethode: Die mit der aufgezeigten Methode gewonnenen biologischen Werte für das TSH müssen mit der allgemeinen Einschränkung aller biologischen Versuchsanordnungen beurteilt werden, da bisher nicht absolut sicher ist, ob die thyreotrope Aktivität ausschließlich hypophysär bedingt ist.

Zusätzlich zu den Versuchsangaben MC KENZIES'S (13) wurde in dieser Arbeit noch eine 3. Blutentnahme 24 Stunden post injectionem durchgeführt. Mit Hilfe dieses 24-Stundenwertes sollte geklärt werden, ob gelegentlich stark angestiegene 8-Stundenwerte eine LATS-Reaktion darstellten oder ob eventuell die HVL-Blockierung unwirksam geworden war. Es zeigte sich dabei, daß in manchen Gruppen einzelne Tiere mit ihrer Hormonausschüttung um ein Vielfaches über den Werten der anderen Gruppentiere lagen. Anhand der 24-Stundenwerte konnten diese zweifelhaften Impulserhöhungen eliminiert werden.

Die wiederholten Blutabnahmen, die in einer Versuchsserie durchgeführt werden mußten, ließen keine zu starke Belastung für die Mäuse erkennen; Stresssituationen waren an den Impulsergebnissen nicht abzulesen. NOGUCHI (23, 1961) stellte fest, daß bei einem Vergleich von Mäusegruppen, die unter gleichen Versuchsbedingungen standen und denen einmal nach 2 Stunden und nach 7 Stunden, zum anderen nur nach 7

Stunden Blut abgenommen wurde, sich die 7-Stundenwerte nicht signifikant voneinander unterschieden.

Bei der Injektion des Patientenserums in die Schwanzvenen der Mäuse kam es häufiger zu einer Unverträglichkeit des Serums bei einigen Versuchstieren. Sie starben wenige Sekunden nach der Injektion unter krampfartigen Anfällen. Dieser 'toxic factor of plasma' (24, PIMPSTONE 1963; 25, MC KENZIE 1961) konnte weitgehend durch langsames Spritzen oder geringere Dosis (0,25ml statt 0,5ml pro Tier) vermieden werden. Von etwa 270 Mäusen, denen Patientenserum gespritzt wurde, fielen ungerechnet 2 - 3 Tiere pro Versuch aus.

Um die Verwendbarkeit der Ergebnisse vergleichen zu können, wurden 10 Seren von gesunden Personen in der gleichen Weise Mäusegruppen gespritzt und ebenso ein 2-Stunden- und 8-Stundenwert ermittelt.

Als Leerwertkontrolle wurden 7 Tiergruppen benutzt, denen entweder physiologische Kochsalzlösung (3), Plasmaexpander (3) oder Mäusealbumin (1) gespritzt wurde.

Außerdem bekamen 16 Tiergruppen TSH-Aktivitäten injiziert. Verwendet wurde dabei gereinigtes HVL-Extrakt. (Thyrotropin, NIH-TSH-B-3 (BOVINE); National Institute of Health (USA))

Die Tiere erhielten jeweils Aktivitäten von 0,05 mE, 0,1 mE, 0,2 mE und 0,4 mE gelöst in 0,5ml physiologischer Kochsalzlösung. Dabei entsprach 1 IE (Internationale Einheit) = 0,36mg des international standardisierten Thyreotropins.

Die Ergebnisse der Normal- und Kontrollseren werden zusammen mit den Werten Toxischer Adenomseren diskutiert.

Patientengut

Bei dem untersuchten Krankengut handelt es sich um 20 Patienten mit einem Toxischen Adenom, die innerhalb von 10 Monaten am Universitätsklinikum Berlin diagnostiziert wurden. Ausgenommen ist das Serum einer Patientin, die im Städtischen Virchowkrankenhaus diagnostiziert und operiert worden ist. Von den 20 Kranken waren 19 weiblich und 1 männlich. DECOURT (26, 1962) berichtet bei 24 untersuchten Fällen ein Verhältnis von 20 zu 4, und UTHGENANNT (12) bei 61 Fällen ein Verhältnis von 55 zu 6 (weibl./männl.).

Das Durchschnittsalter der weiblichen Patienten betrug 46 Jahre, der männliche Patient war 44 Jahre alt. Bei 11 Kranken lag das Alter über 50 Jahre; 4 Patienten waren jünger als 30 Jahre. Eine Aufteilung des Krankengutes in kompensierte und dekompensierte Toxische Adenome ergab beim Radiojodstudium im Szintigramm von den 20 Fällen 13 dekompensierte und 7 kompensierte Adenome; das entspricht etwa einem Verhältnis von 2 : 1.

Bei keinem der 20 Patienten waren multiple Adenome vorhanden.

Die 6 Patienten, deren Toxisches Adenom operiert wurde, gaben alle lokale Beschwerden an (Druckschmerzhaftigkeit über der Schilddrüse und Atembeschwerden); außerdem zeigten die Kranken klinisch ausgeprägte Hyperthyreose-Symptome.

Ergebnisse

In den folgenden Tabellen sind die Ergebnisse der durchgeführten Untersuchung zusammengestellt.

Die drei Zahlenwerte hinter jedem Patienten für 2, 8 und 24 Stunden entsprechen jeweils dem Mittelwert einer Mäusegruppe, welcher das gleiche Patientenserum injiziert wurde.

In der Tabelle 2 sind 14 Patienten mit einem unbehandelten Toxischen Adenom zusammengefaßt. Sie waren für eine spätere Radiojodresektion vorgesehen.

Unbehandelte Toxische Adenome

	2h	8h	24h	
1. Pat. Mü.	169% $\pm$ 15	159% $\pm$ 16	109% $\pm$ 19	(D)
2. Pat. Be.	187% $\pm$ 14	159% $\pm$ 17	109% $\pm$ 10	(D)
3. Pat. Bl.	166% $\pm$ 16	142% $\pm$ 16	152% $\pm$ 21	(K)
4. Pat. La.	199% $\pm$ 20	186% $\pm$ 24	93% $\pm$ 9	(D)
5. Pat. Bo.	161% $\pm$ 19	175% $\pm$ 22	145% $\pm$ 24	(D)
6. Pat. Bz.	140% $\pm$ 11	135% $\pm$ 12	107% $\pm$ 12	(K)
7. Pat. Kr.	172% $\pm$ 17	156% $\pm$ 25	118% $\pm$ 18	(D)
8. Pat. We.	144% $\pm$ 13	91% $\pm$ 5	99% $\pm$ 8	(D)
9. Pat. Bi.	153% $\pm$ 21	145% $\pm$ 15	97% $\pm$ 8	(D)
10. Pat. Pu.	145% $\pm$ 17	145% $\pm$ 16	100% $\pm$ 11	(D)
11. Pat. Ek.	164% $\pm$ 14	102% $\pm$ 9	79% $\pm$ 8	(D)
12. Pat. Ju.	126% $\pm$ 18	98% $\pm$ 7	59% $\pm$ 11	(K)
13. Pat. Sz.	98% $\pm$ 8	135% $\pm$ 9	107% $\pm$ 12	(K?)
14. Pat. Ba.	119% $\pm$ 11	104% $\pm$ 3	89% $\pm$ 7	(K)

Tab. 2 : TSH-Aktivitätsanstiege bei unbehandelten Toxischen Adenomen. Die nicht signifikant angestiegenen Werte sind in Tab. 2 und 3 von den signifikanten Werten (p kleiner 0,05) abgesetzt. (Näheres s. Text.) Außerdem wurden die Toxischen Adenome in Tab. 2 und 3 differenziert in kompensierte (K) und dekompensierte (D) Adenome.

In der dritten Tabelle sind Resultate von 6 Patienten gegenübergestellt, die sich aus der prä- und postoperativen Auswertung der Seren ergab. Bei diesen Kranken wurde das Toxische Adenom chirurgisch entfernt.

Chirurgisch behandelte Toxische Adenome

<u>präoperativ</u>	2h	8h	24h	
1. Pat. Lo.	178% $\pm$ 25	184% $\pm$ 17	145% $\pm$ 24	(D)
2. Pat. Be.	177% $\pm$ 12	121% $\pm$ 12	82% $\pm$ 7	(D)
3. Pat. By.	146% $\pm$ 9	89% $\pm$ 11	80% $\pm$ 6	(D)
4. Pat. Ma.	142% $\pm$ 10	142% $\pm$ 13	104% $\pm$ 4	(D)
5. Pat. Bu.	105% $\pm$ 7	135% $\pm$ 9	127% $\pm$ 19	(K)
6. Pat. Kä.	104% $\pm$ 13	79% $\pm$ 10	57% $\pm$ 10	(K)
<u>postoperativ</u>	2h	8h	24h	
1. Pat. Lo.	141% $\pm$ 12	123% $\pm$ 23	73% $\pm$ 15	(D)
2. Pat. Be.	163% $\pm$ 23	136% $\pm$ 19	114% $\pm$ 21	(D)
3. Pat. By.	132% $\pm$ 11	106% $\pm$ 10	100% $\pm$ 4	(D)
4. Pat. Ma.	126% $\pm$ 8	129% $\pm$ 21	122% $\pm$ 17	(D)
5. Pat. Bu.	135% $\pm$ 10	136% $\pm$ 13	119% $\pm$ 15	(K)
6. Pat. Kä.	132% $\pm$ 18	94% $\pm$ 10	57% $\pm$ 10	(K)

Tab. 3: TSH-Aktivitätsanstiege bei prä- und postoperativ gemessenen Patientenseren.
(Näheres s. Text)

Die fünfte Tabelle faßt die PBJ-Werte und weitere Daten über die 20 Patienten zusammen (s. S. 25).

Auswertung der Ergebnisse

1. TSH-Werte

Die Zahlenwerte geben den Mittelwert der einzelnen Tiergruppen an mit ihrem jeweiligen mittleren Mittelwertsfehler (sx). Der nach Injektion eines thyreotropen Materials (Patientenserum) erfolgende Aktivitätsanstieg wird in Prozenten ausgedrückt.

Ein Serum war als TSH-positiv anzusehen, wenn der 2-Stundenwert im t-(Student)-Test bei einer Vertrauenswahrscheinlichkeit von 95 % gegenüber dem Leerwert signifikant (p kleiner 0,05) erhöht war. Dabei wurden die Impulszahlen des Leerwertes und die Impulszahlen des 2-Stundenwertes nach der Seruminjektion miteinander verglichen.

Folgende Ergebnisse sind zu verzeichnen: Von 20 Seren von Patienten mit Toxischem Adenom (14 unbehandelte Toxische Adenome der Tabelle 1 und 6 präoperative Werte der Tabelle 2) wiesen 15 Seren einen signifikanten TSH-Aktivitätsanstieg auf.

Der Mittelwert dieser signifikanten Anstiege betrug 163 % (Schwankungen zwischen 199 % - 142 %). Die Werte der 5 nicht signifikanten Seren lagen unter 132 % im 2-Stundenwert.

Die 10 Normalseren ergaben im 2-Stundenwert ein Mittel von 115 % (161 % - 38 %) und lagen damit

deutlich unter den Serumwerten für das Toxische Adenom.

Die Kontrollversuche mit physiologischer Kochsalzlösung, Plasmaexpander und Mäusealbumin zeigten keinen Impulsanstieg. Bei den 7 Tiergruppen betrug der 2-Stundenwert im Mittel 91 % (Schwankungen von 112 % - 84 %), und der 8-Stundenwert lag bei 93 % (127 % - 62 %).

Die Resultate der Versuchsgruppen, denen verschiedene hohe TSH-Aktivitäten injiziert worden waren, sind in der nachfolgenden Tabelle (4) zusammengestellt. Pro Einzeldosis wurden je 10 Tiere gleichen Versuchsbedingungen unterzogen. Gemessen wurde auch hier der prozentuale Anstieg der Impulse nach 2 Stunden im Vergleich zum Leerwert, der mit 100 Prozent angegeben wurde.

<u>TSH-Aktivität</u>	<u>Prozentualer Anstieg</u>
0,05 mE TSH	110,1 % $\pm$ 4 (s_x)
0,1 mE TSH	158 % $\pm$ 9
0,2 mE TSH	193 % $\pm$ 9
0,4 mE TSH	283 % $\pm$ 18

Tab. 4 : Aktivitätsanstiege nach Gabe verschieden hoher TSH-Dosen; angegeben in Prozenten vom Leerwert. (Näheres s. Text)

Vergleicht man die Ergebnisse der Seren von Patienten mit Toxischem Adenom mit den Prozentzahlen für die definierten TSH-Aktivitäten, so ergibt sich, daß der TSH-Gehalt des Mittelwertes

aller signifikanten Anstiege ungefähr im Bereich zwischen 0,1 und 0,2 mE TSH liegt. Die nicht signifikanten Serumwerte liegen dagegen in einem Bereich, dessen TSH-Aktivität (kleiner als 0,1 mE) nicht mehr mit der angewendeten Versuchsanordnung statistisch signifikant erfasst werden konnten.

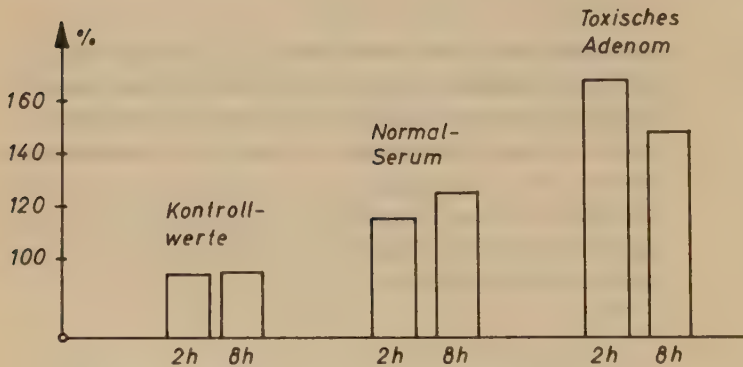


Abb. 6: Graphischer Vergleich der ermittelten prozentualen Anstiege im Serum der Versuchstiere nach Gabe von physiologischer Kochsalzlösung und Plasmaexpander als Kontrollwert, von Normalserum und Serum von Patienten mit Toxischem Adenom.

Unterschied zwischen kompensierten und dekompen-
sierten Toxischen Adenomen: Ein Unterschied zwischen kompensierten und dekompenzierten Toxischen Adenomen war an den TSH-Aktivitäten im 2-Stundenwert erkennbar. Die Prozentzahlen der dekompenzierten Toxischen Adenomseren lagen höher als die Werte der kompensierten Adenome. Dabei erwiesen sich alle nicht signifikant angestiegenen Serumwerte

bis auf eine Ausnahme als kompensierte Toxische Adenome. (Der Mittelwert der 13 dekompen-
sierten Adenome betrug 167 % und der 7 kompensierten Adenome 129 %.)

Ergebnisse der prä- und postoperativen Seren: In der zweiten Gruppe wurden die Ergebnisse der prä- und postoperativen Seren gegenübergestellt. Die Versuchsanordnung blieb die gleiche. Durchgeführt wurden die Doppeluntersuchungen an 6 Patienten. Die erste Blutabnahme erfolgte nach der szintigraphischen Diagnose wie bei der Gruppe 1; postoperativ wurde den Patienten das Blut vor dem Einsetzen einer Substitutionstherapie entnommen.

Bei den 6 Patienten handelt es sich um 4 dekom-
pen- sierte Adenome (1 - 4 der Tabelle 3) und um
2 kompensierte Adenome (5 - 6 der Tabelle 3).

Bei den letzten zwei Fällen (5 und 6) sind die Aktivitätserhöhungen so gering, daß weder ein signifikanter Anstieg der prä- und postoperativen Werte zum Leerwert noch ein signifikanter Unterschied zwischen den Vergleichsseren vor und nach dem chirurgischen Eingriff festgestellt werden konnten.

Die Patienten 1 - 4 zeigten zwar einen signifi-
kan- ten 2-Stunden-Anstieg, aber auch hier war ein signifikanter Unterschied im t-(Student)-Test zwischen den Vergleichswerten vor und nach der Operation nicht zu erkennen. Das bedeutet, daß bei den dekompen-
sierten Adenomen wohl TSH-Aktivität ge-
mes- sen werden konnte, sich aber diese Aktivitäts-
wer- te nicht vor oder nach der Operation voneinan-
der unterschieden.

2. LATS-Werte

In der gleichen Versuchsanordnung wurden die Seren der Patienten mit Toxischem Adenom zusätzlich zu den TSH-Bestimmungen auch auf eine eventuell vorhandene LATS-Reaktion hin untersucht. Als LATS-positiv sollte ein Serum gelten, wenn der 8-Stundenwert im t-(Student)-Test mit einer Vertrauenswahrscheinlichkeit von 95 % signifikant (p kleiner 0,05) über 190 % lag und gegenüber dem 2-Stundenwert nicht abfiel. (21)

In allen 20 Fällen wurde der 8-Stundenwert gemessen und der prozentuale Impulsanstieg zum jeweiligen Leerwert berechnet. Dabei ergab sich, daß zwar bei einigen Seren der 8-Stundenwert über dem 2-Stundenwert lag, daß aber keine Impulserhöhung über 190 % gemessen wurde. Der 8-Stundenwert von 15 Patientenseren entsprach einem mittleren Anstieg von 142 %. (S. Abb. 6) Es wurde somit in keinem Fall eine LATS-Reaktion gefunden.

3. PBJ¹²⁷-Werte

Bei 16 Patienten wurde parallel zu den TSH-Untersuchungen auch das Proteingebundene Jod (PBJ) im Blut bestimmt, in 5 Fällen davon sowohl vor als auch nach der Operation.

Mit Hilfe dieser Untersuchung konnte das an Eiweiß gebundene Jod im Serum gemessen und somit auf dem Schilddrüsenhormonspiegel im Patientenblut geschlossen werden. Die gefundenen Werte sind in der Tabelle 5 aufgeführt.

Für den physiologischen Bereich wird eine Schwankungsbreite von 4 - 8y% angenommen. (Normalwerte des Hormonlabors der Schilddrüsenberatungsstelle)

Name	Alter Geschl.	Kompens./ Dekompens.	PBJ-Ge- halt	TSH- 2h- Wert
1 Pat. Mü	55J F	D	-	169% $\pm$ 15
2 Pat. Be	53J F	D	3,8y%	187% $\pm$ 14
3 Pat. Bl	69J F	K	7,9y%	166% $\pm$ 16
4 Pat. La	61J F	D	7,7y%	199% $\pm$ 20
5 Pat. Bo	34J F	D	7,1y%	161% $\pm$ 19
6 Pat. Bz	53J F	K	12,2y%	140% $\pm$ 11
7 Pat. Kr	54J F	D	-	172% $\pm$ 17
8 Pat. We	44J M	D	4,8y%	144% $\pm$ 13
9 Pat. Bi	52J F	D	4,1y%	153% $\pm$ 21
10 Pat. Pu	29J F	D	5,9y%	145% $\pm$ 17
11 Pat. Ek	18J F	D	5,0y%	164% $\pm$ 14
12 Pat. Ju	25J F	K	15,0y%	126% $\pm$ 18
13 Pat. Sz	69J F	K?	100,0y% (nicht verwertbar)	98% $\pm$ 8
14 Pat. Ba	40J F	K	14,0y%	119% $\pm$ 11
15 Pat. Lo	53J F	D	5,4y%(präop) 4,9y%(postop)	178% $\pm$ 25
16 Pat. Be	53J F	D	3,9y%(präop) 2,5y%(postop)	177% $\pm$ 12
17 Pat. By	64J F	D	-	146% $\pm$ 9
18 Pat. Ma	36J F	D	16,0y%(präop) 9,2y%(postop)	142% $\pm$ 10
19 Pat. Bu	46J F	K	9,4y%(präop) 6,4y%(postop)	105% $\pm$ 7
20 Pat. Kä	54J F	K	11,2y%(präop) 9,2y%(postop)	104% $\pm$ 13

Tab. 5: Die Reihenfolge der Patienten entspricht fortlaufend der Numerierung der Tab. 1 und 2. In der letzten Spalte sind noch einmal die 2h-Stundenwerte mit angegeben.

STARR (27, 1963) gibt einen Mittelwert von 5,0y% M und 5,5y% F an. Außerdem liegt nach seinen Angaben bei einem PBJ kleiner als 3y% eine Hypothyreose vor. Werte zwischen 10-12y% sind Befunde bei Hyperthyreosen. Ausgefallen hohe Werte bis 100y% und höher kommen bei Patienten vor, die mit Röntgenkontrastmitteln oder jodhaltigen Medikamenten behandelt worden sind. (28, KLEIN 1961)

Bei dem Patienten Sz. mit einem PBJ von etwa 100y% war dies mit Sicherheit anzunehmen. Mit Ausnahme dieses unbrauchbaren Wertes errechnete sich ein PBJ-Mittelwert von 9,1y% für das Toxische Adenom. DECOURT (26) kommt bei 17 Fällen auf ein Mittel von 8,7y%. Von den 16 untersuchten Patienten zeigten 6 eine deutliche Erhöhung im Sinne einer hyperthyreoten Erkrankung, der Rest lag im Normbereich. Unter diesen erhöhten PBJ-Werten befanden sich alle nicht signifikant angestiegenen Patientenserum und mit 2 Ausnahmen alle kompensierten Toxischen Adenome. Der Vergleich der PBJ-Bestimmungen vor und nach der Operation läßt einen Abfall des proteingebundenen Jods post operationem erkennen.

Diskussion der Ergebnisse

Die TSH-Aktivität der Seren von Patienten mit Toxischem Adenom war gegenüber den Normalseren und den Kontrollwerten leicht erhöht. Ausgeprägtere TSH-Anstiege waren besonders bei den dekompenzierten Adenomen zu ihren Ausgangswerten zu erkennen; dagegen blieben mit zwei Ausnahmen die kompensierten Toxischen Adenome ohne signifikanten Anstieg oder zeigten nur geringe Impulszunahmen.

Der Mittelwert der signifikanten TSH-Aktivitätserhöhungen lag bei 163 %. Dies Ergebnis entspricht etwa den TSH-Messungen, die PIMPSTONE (24) und NOGUCHI (23) bei Hyperthyreosen und euthyreoten Strumen durchgeführt haben.

Dem Regulationsmechanismus zu Folge entsteht die Überaktivität bei beginnender Hyperthyreose durch vermehrte TSH-Ausschüttung, es ist also ein erhöhter TSH-Spiegel zu erwarten.

Beim Toxischen Adenom, mit seiner autonomen Hormonproduktion im Knotenbezirk, müßte dagegen eine kompensatorische TSH-Erniedrigung im Sinne des regulierenden Feed-Back-Mechanismus zu erwarten sein.

Bei den TSH-Aktivitätsmessungen der Gruppe der operierten Toxischen Adenome war ein signifikanter Unterschied der Werte vor und nach dem Eingriff nicht festzustellen.

Bei 37 vorbehandelten Patienten, die NOGUCHI (23) vor und nach einer Strumektomie in gleicher Weise auf Thyreotropin untersuchte (Operation im Rahmen einer Hyperthyreosebehandlung), ergaben sich ebenfalls keine Veränderungen der TSH-Spiegel post operationem.

Die gefundenen PBJ-Werte lagen in ihrem Mittel über dem Normbereich; 40 % der untersuchten Fälle zeigten pathologische Serumwerte, die auf eine Überfunktion der Schilddrüse hinweisen. Mit zwei Ausnahmen fanden sich aber auffallenderweise alle pathologischen Werte bei kompensierten Toxischen Adenomen. Eine Beziehung zwischen der Höhe des PBJs und subjektiven Beschwerden der Patienten oder der Größe der Adenome war nicht zu finden.

Zusammenfassung

Es wurden 20 Patienten mit einem Toxischen Adenom mit Hilfe eines biologischen Tierversuches (Mäuseversuch nach MC KENZIE) auf TSH und LATS geprüft und das PBJ im Serum der Patienten bestimmt.

Die TSH-Aktivität wurde an einer Gruppe von 6 Patienten, deren Adenom chirurgisch behandelt werden sollte, vor und nach der Operation untersucht.

In allen Seren von Patienten mit Toxischem Adenom waren TSH-Aktivitäten meßbar. Die Werte waren gegenüber Normalseren erhöht. Ihr signifikanter Anstieg betrug im Mittel 163 %.

Die TSH-Aktivität der dekompensierten Toxischen Adenome lag höher als die Werte der kompensierten Adenome.

Zwischen prä- und postoperativen Patientenseren wurde kein signifikanter Unterschied in der TSH-Aktivität gemessen.

Bei keinem der 20 Patienten konnte eine LATS-Reaktion im 8-Stundenwert nachgewiesen werden.

Die PBJ-Werte lagen mit einem Durchschnitt von 9,1y% über der Norm. 40 % der Fälle zeigten pathologische Werte an.

1. Plummer, H. The clinical and pathological relationship of simple and exophthalmic goitre; Am. J. M. Sc. (Philadelphia) 146, 790 (1913)
2. Gold, E. Das Toxische Adenom der Schilddrüse (Plummer's disease); Wien, Klin. Wo. 76, 404 (1964)
3. Uthgenannt, H.
Weinreich, J. Über das Toxische Adenom der Schilddrüse; Med. Klin. 60, 704 (1965)
4. Horst, W. Ergebnisse der Strahlenforschung; G. Thieme-Verlag, Stuttg. (1959)
5. .linger, K. Hypophyse und Schilddrüse; Symp. Dtsch. Gesellsch. Endokr., Springer-Verlag, Berlin (1964)
6. Junkmann, J
Schoeller, K. Über das thyreotrope Hormon der Schilddrüse; Klin. Wo. 11, 1176 (1932)
7. Bakke, J.L.
Lawrence, N. The effect of thyroid stimulating hormone upon iodine collecting mechanism of thyroid tissue slices; Endocr. 58, 531 (1956)
8. Bottari, P.M. In Oberdisse und Klein: Fortschritte der Schilddrüsenforschung; G. Thieme-Verlag Stuttg. (1962)
9. Adams, D.D. A new method of assay for thyreotropic hormone; Endocr. 57, 17 (1956)
10. Levey, H.A.
Cheever, E.
Roberts, S. Bioassay of thyrotrophin; Endocr. 58, 420 (1956)
11. Bates, R.W.
Cornfield, J.
Laskey, A.
Howard, T. An improved assay method for Thyrotrophin using depletion of ^{131}Jod from the thyroid of day-old chicks; Endocr. 60, 225 (1956)
12. Gililand, I.C.
Studwick, I.I. Clinical application of an assay of thyroid stimulating hormone in relation to Exophthalmus; Brit. Med. J. I., 378 (1956)

13. Mc Kenzie, J.M. The bioassay of Thyreotrophin in serum; J. clin. Endocr. 63, 372 (1958)
14. Adams, D.D. A comparison of the rates at which thyrotrophin and the human abnormal thyroid stimulator disappears from the circulating blood of the rat; Endocr. 66, 658 (1960)
15. Dorrington, K.J.
 Munro, S. Immunological studies on the Long-Acting-Thyroid-Stimulator; Clin.Sci. 28, 165 (1965)
16. Mc Kenzie, J.M. Enzymic hydrolyse of Thyreotrophin and the Long-Acting-Thyroid-Stimulator; J. clin. Endocr. 42, 955 (1963)
17. Mc Kenzie, J.M. The pituitary and Graves' disease; Proc. Soc. Med. 55, 539 (1962)
18. Munro, D.S. Observations on the discharge of radiiodine from the thyroid glands of mice injected with human sera; J. Endocr. 19, 64 (1959)
19. Kriss, J.P.
 Plehaschow, V.
 Rosenblum, A.
 Chien, J.R. In "Current Topics in Thyroid Research"; (V. Int. Thyroid Conference Rom 1965; S. 435) Academic Press, New York (1965)
20. Noguchi, A.
 Sato, S.
 Kurihara, M.
 Ozeki, Y. Fol. Endocr. Japon. 38, 954 (1962)
21. Schleusener, H.
 Schimmelpfennig, K. Die Bestimmung des Long-Acting-Thyroid-Stimulators nach säulen-chromatographischer Serumfraktion; (Manuskript Dr. H. Schleusener) II. Med. Klin., Freie Universität Berlin
22. Horster, F.
 Schleusener, H. Biologischer Nachweis von thyreotropem Hormon; Kli. Wo. 43, 763 (1965)
23. Noguchi, A. Thyreotrophic activity in the serum of euthyreot, treated hyperthyroid and postoperative hyperthyroid patients; J. clin. Endocr. 21, 1127 (1961)

24. Pimpstone, B.L.
Hoffenberg, R.
Black, E. Parallel assay of Thyreotrophin,
Long-Acting-Stimulator and Ex-
ophthalmus-Producing-Substance in
some endocrine disorders; J. clin.
Endocr. 23, 336 (1963)
25. Mc Kenzie, J.M. Studies on the thyroid activator
of hyperthyroidism; J. clin.
Endocr. 21, 635 (1961)
26. Décourt, J.
Savoie, J.C.
De Gennes, J.L.
Jungers, P. L-adenome thyroïdien toxique à
la lumière des explorations par
l'iode radioactif; Sem. Hop.
Paris, 38, 3323 (1962)
27. Starr, P. Practical problems in inter-
pretation of proteinbound iodine
test; J. clin. Med. 70, 1433
(1963)
28. Klein, E. Iatrogene Störungen des Jodhaus-
haltes; Fortschr. der Schilddrü-
senforschung 81-99 (1961)
29. Klein, E. Bestimmung von Jod im Blut
Biochem. Z. 49, 388 (1951/52)

Herrn Privatdozent Dr. P. Freyschmidt danke ich sehr herzlich für die Überlassung des Themas und für die wertvollen Hinweise und Ratschläge zur Gestaltung dieser Arbeit.

Herrn Dr. H. Schleusener und Herrn Dr. K. Schimmelpfennig bin ich zu besonderem Dank verpflichtet für ihre Anleitung bei der methodischen Durchführung.

Fräulein U. Mahlke möchte ich herzlich danken für ihre Hilfe bei den experimentellen Untersuchungen.

Lebenslauf

Am 2. Januar 1940 wurde ich, Hans-Ludwig Spohr, als ältester Sohn des Landgerichtsrat Erich Spohr und seiner Ehefrau Sophie, geb. Peitz in Gera/Thür. geboren. Nach einem Bombenangriff 1944 wurden wir nach Großstechau, einem Dorf in der Nähe Geras evakuiert. Dort wurde ich 1946 eingeschult.

1949 zogen wir nach der Entlassung meines Vaters aus der Kriegsgefangenschaft nach Lingen a.d.Ems. 1950 wurde ich in das dortige humanistische Gymnasium aufgenommen.

1950 erhielt mein Vater die Stelle eines Richters am Amtsgericht Westerstede/Oldbg. Dort beendete ich 1959 mit dem Abitur am Neusprachlichen Gymnasium meine Schulzeit.

Die sich anschließende 11/2-jährige Militärzeit schloß ich mit der Ausbildung zum Reserveleutnant ab.

Im Herbst 1961 begann ich mein Medizinstudium an der Universität Tübingen. Nach Ablegen des Physikums im WS 1962/3 wechselte ich die Universität und beendete mein Studium an der Freien Universität Berlin mit dem Bestehen des Staatsexamens am 17. Oktober 1966.

